

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228094

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 D 209/42

209/52

識別記号

庁内整理番号

9284-4C

9284-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 有 発明の数 2 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-314823
 (62)分割の表示 特願昭60-186781の分割
 (22)出願日 昭和60年(1985)8月27日
 (31)優先権主張番号 P 3 4 3 1 5 4 1 : 1
 (32)優先日 1984年8月28日
 (33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(71)出願人 590000145
 ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国、65926 フランクフル
 ト・アム・マイン (番地なし)
 (72)発明者 ハンスイェルク・ウルバツハ
 ドイツ連邦共和国デー-6242クロンベルク
 /タウヌス。レラヴァンドウシュトラッセ
 41
 (72)発明者 ライネル・ヘニング
 ドイツ連邦共和国デー-6234ハツテルスハ
 イム・アム・マイン。ローテンホフシュト
 ラーセ31
 (74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)
 最終頁に続く

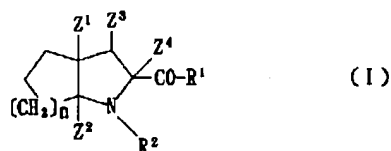
(54)【発明の名称】 シス、エンドー2-アザビシクロアルカン-3-カルボン酸誘導体およびその製法

(57)【要約】

【目的】 アンジオテンシン-変換酵素阻止剤の製造に
 有用な中間体を得ること。

【構成】 式 (I)

【化1】



の化合物。上記式中、nは1、2または3でありそして
 それぞれの場合においてZ¹、Z²、Z³およびZ⁴は水素
 を示し、Z¹およびZ²は相互に関してシス配置にありそ
 して3-C炭素上のCOR¹基は二環式環系に関してエ
 ンド配置にあり、R¹はヒドロキシル、(C₁~C₆)-
 アルコキシ、(C₆~C₁₂)-アリール-(C₁~C₄)
 -アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆)-アルキルアミノ
 またはジ- (C₁~C₆)-アルキルアミノを示しそして
 R²は(C₁~C₈)-アルキル、(C₆~C₁₂)-アリー
 ル、(C₆~C₁₂)-アリール-(C₁~C₆)-アルキ

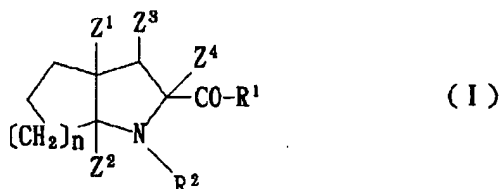
ル、(C₃~C₈)-シクロアルキルまたは(C₇~
 C₁₂)-アルキルシクロアルキルを示す。

【効果】 ジアステレオ選択的にシス、エンド生成物が
 得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



の化合物。上記式中、nは1、2または3でありそしてそれぞれの場合においてZ¹、Z²、Z³およびZ⁴は水素を示し、Z¹およびZ²は相互に関してシス配置にありそして3-C炭素上のCOR¹基は二環式環系に関してエンド配置にあり、

R¹はヒドロキシル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₄)-アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆)-アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノを示しそしてR²は(C₁~C₈)-アルキル、(C₆~C₁₂)-アリーール、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₈)-シクロアルキルまたは(C₇~C₁₂)-アルキルシクロアルキルを示す。

【請求項2】 二環式環系の3-位のC原子がS配置にある前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項3】 n=1である前記特許請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

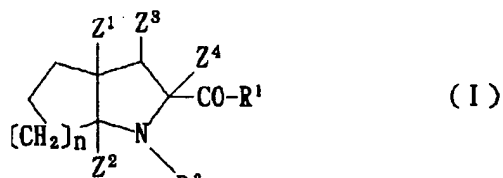
【請求項4】 n=1であり、R¹がエトキシを示しそしてR²がベンジルを示す前記特許請求の範囲第1項乃至第3項の何れかに記載された化合物。

【請求項5】 それぞれの場合においてZ¹およびZ²、並びにZ³およびZ⁴が一緒になって化学的結合を示しそしてn、R¹およびR²が後述する通りである式(I)の化合物を接触的に水素添加しそしてもし適当であるならばR¹がヒドロキシルでない基を酸または塩基によって開裂せしめてR¹=ヒドロキシルである基を形成させることからなるnが1、2または3であり、それぞれの場合においてZ¹、Z²、Z³およびZ⁴が水素を示し、Z¹およびZ²が相互に関してシス配置にありそして3-C原子上のCOR¹基が二環式環系に関してエンド配置にあり、R¹がヒドロキシル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₄)-アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆)-アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノを示しそしてR²が水素、(C₁~C₈)-アルキル、(C₆~C₁₂)-アリーール、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₈)-シクロアルキルまたは(C₇~C₁₂)-アルキルシクロアルキルを示す式(I)の化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、式(I)

【化2】



の化合物に関するものである。

【0002】 式中、nは1、2または3でありそして

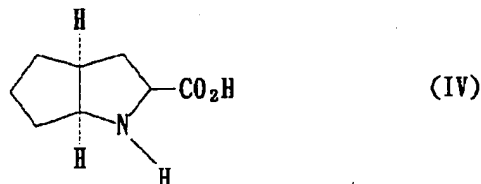
(a) それぞれの場合においてZ¹およびZ²、並びにZ³およびZ⁴は一緒になって化学的結合を示し、R¹はヒドロキシル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₄)-アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆)-アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノを示しそしてR²は水素、(C₁~C₈)-アルキル、(C₆~C₁₂)-アリーール、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₈)-シクロアルキルまたは(C₇~C₁₂)-アルキルシクロアルキルを示し、または

【0003】 (b) それぞれの場合においてZ¹、Z²、Z³およびZ⁴は水素を示し、Z¹およびZ²は相互に関してシス配置にありそして3-C原子上のCOR¹は二環式環系に関してエンド配置にあり、R¹はヒドロキシル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₄)-アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆)-アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₆)-アルキルアミノを示しそしてR²は(C₁~C₈)-アルキル、(C₆~C₁₂)-アリーール、(C₆~C₁₂)-アリーール-(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₈)-シクロアルキルまたは(C₇~C₁₂)-アルキルシクロアルキルを示す。

【0004】 但し、Z¹~Z⁴が(a)に定義した通りであり、n=1、2または3であり、R¹がエチルを示しそしてR²がメチルを示す J. Prakt. Chem. 3 14 巻 [1972年] 3 53 頁および3 54 頁から知られている式(I)の化合物を除く。アルキル基(それ自体または他の基の構成としての)は、直鎖状または有枝鎖状であり得る。アリーールは、好適にはフェニル、ナフチルまたはビフェニル特にフェニルを意味するものとして理解されるものである。

【0005】 欧州特許書類A-79022は、式(IV)

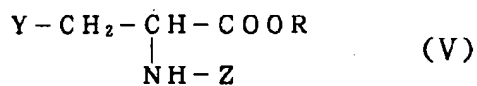
【化3】



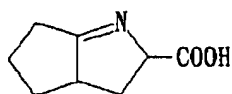
(架橋C原子上の水素は相互に関してシス配置にありそして3-C原子上のカルボキシル基は二環式環系に関し

てエンド配置にある)の化合物およびその鏡像体ならびにシクロペンタノンのエナミンを式(V)

【化4】



(式中Rはアルキルまたはアラルキルを示し、Yは核除去基を示しそしてZはアルカノイル、アロイルまたはペプチド化学において普通使用されている他の保護基を示す)の化合物と反応せしめ、式(VI)

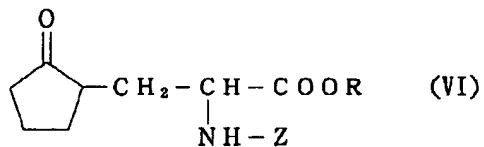


(VIIa)

の化合物を得そして次にこれらの化合物を水素添加する(反応スキームIを参照されたい)ことによってこれらの化合物を製造する方法を開示している。

【0006】

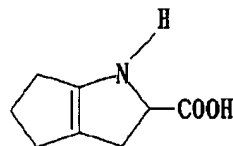
【化5】



(VI)

の得られた化合物を環化せしめて式(VIIa)または(VIb)

【化6】

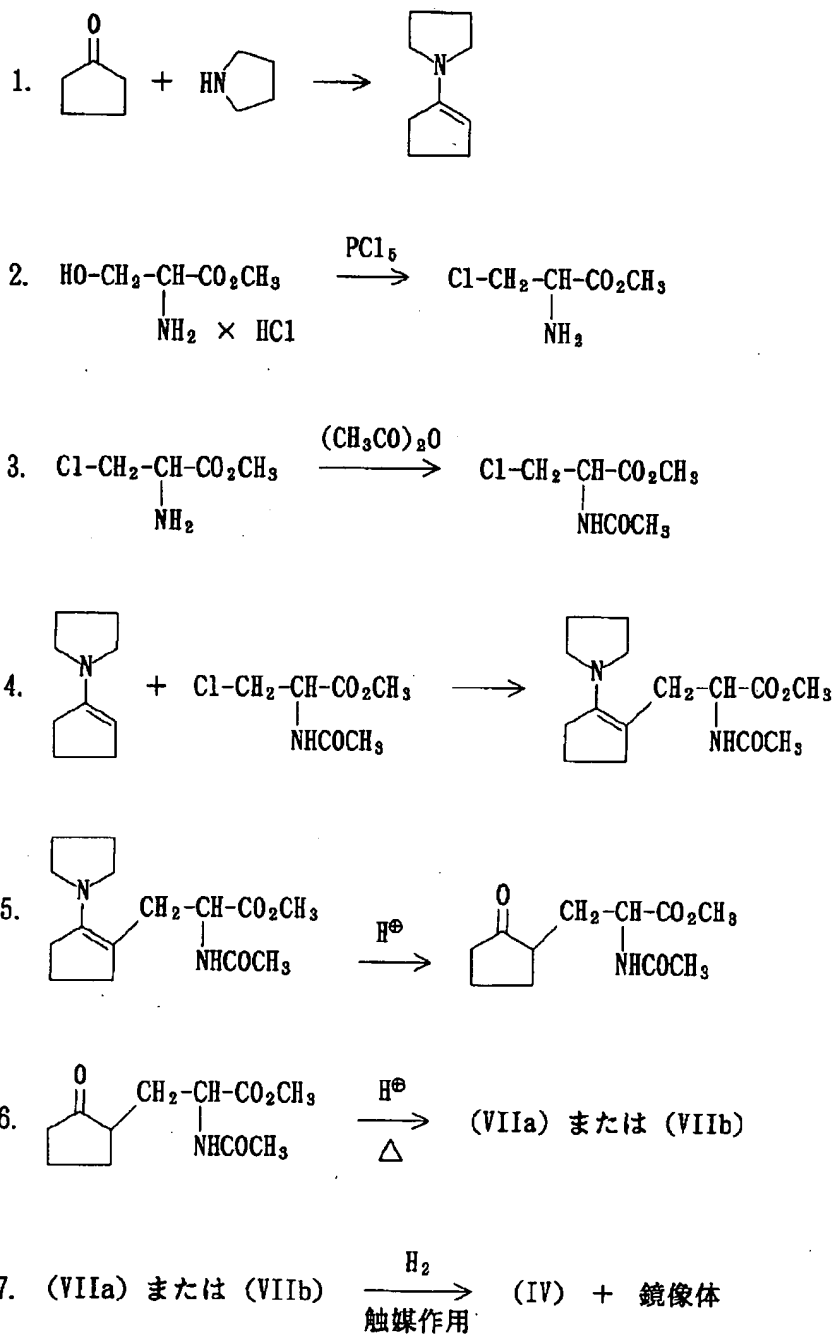


(VIIb)

【0007】

【化7】

反応スキーム I (出発物質は商業的に入手できる)



【0008】もし商業的に入手できる出発物質（シクロペンタノンおよびD, L-ゼリンメチルエステル塩酸塩）を使用する場合は、式（IV）+鏡像体の化合物が7工程の合成において得られる。式（IV）の化合物は欧州特許書類A-79022に開示されているような高度に活性なアンジオテンシン変換酵素阻止剤の製造における中間体であるので、特に経済的な方法で即ちもっとも少ない可能な数の反応工程で安価な出発物質を使用して

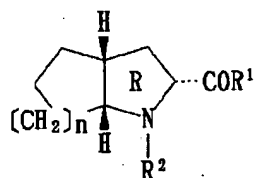
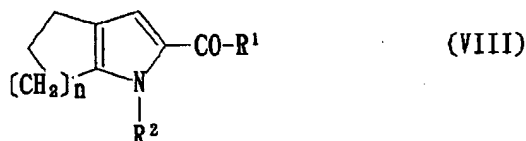
式（IV）の化合物または関連した化合物を製造することは非常に重要なことである。

【0009】本発明による式（I）の化合物は、高度に活性なアンジオテンシン変換酵素阻止剤の製造における容易に得ることのできる中間体である。式（I）の好適な化合物は、 R^1 がヒドロキシルまたは（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）-アルコキシを示しそして R^2 が水素または（ $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ）-アリール（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）-アルキル特に例えば

ベンジル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、 α -フェニルエチルまたはベンズヒドリルのような接触水素添加によって除去し得る ($C_6 \sim C_{12}$) -アリール- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルを示す化合物である。

【0010】 $Z^1 \sim Z^4$ が (a) におけるように定義される式 (I) の化合物は2個の二重結合を有する (式 (VI II) を参照されたい)。

【化8】



(IX)

3-位のS配置が好適である。n=1である式 (I) の化合物特にR¹がエトキシを示しそしてR²がベンジルを示す式 (VIII) の化合物が好適である。

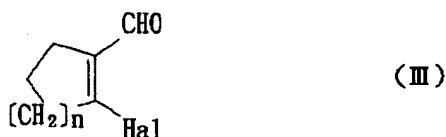
【0012】更に、本発明は、それぞれの場合において Z^1 および Z^2 、並びに Z^3 および Z^4 が一緒になって化学的結合を示しそしてn、R¹およびR²が後述する通りである式 (I) の化合物を接触的に水素添加することからなるnが1、2または3であり、それぞれの場合において Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 が水素を示し、 Z^1 および Z^2 が相互に関してシス配置にありそして3-C原子上のCOR¹基が二環式環系に関してエンド配置にあり、R¹がヒドロキシル、($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、($C_6 \sim C_{12}$) -アリール- ($C_1 \sim C_4$) -アルコキシ、アミノ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノまたはジ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノを示しそしてR²が水素、($C_1 \sim C_8$) -アルキル、($C_6 \sim C_{12}$) -アリール、($C_6 \sim C_{12}$) -アリール- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_3 \sim C_8$) -シクロアルキルまたは ($C_7 \sim C_{12}$) -アルキルシクロアルキルを示す式 (I) の化合物の製法そしてまた式 (II)



(式中R¹およびR²は後述する通りである) のグリシン誘導体を式 (III)

【0013】

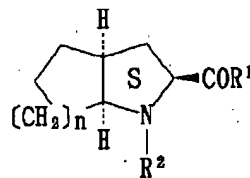
【化10】



$Z^1 \sim Z^4$ が (b) におけるように定義される式 (I) の化合物は、相互に関してシス配置にある1および5-位の架橋原子上の2個の水素原子および二環式環系に関してエンド配置にあるCO-R¹基を有している。3-位の炭素原子はR配置 [式 (IX)] またはS配置 [式 (X)] を有す。本発明は式 (IX) および (X) の光学的に純粋な化合物ならびにそれらの混合物を包含する。

【0011】

【化9】



(X)

(式中nは1、2または3でありそしてHalはハロゲン好適には塩素である) の化合物と反応せしめることとなる Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、R¹およびR²が(a)にはじめに定義した通りでありそしてnが前述した意義を有する式 (I) の化合物の製法に関するものである。

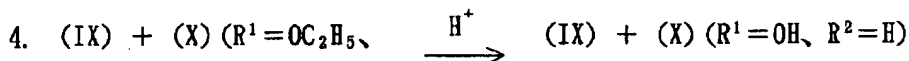
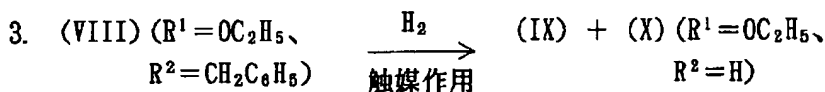
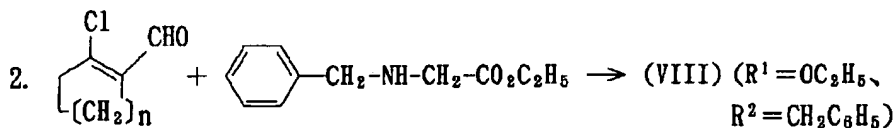
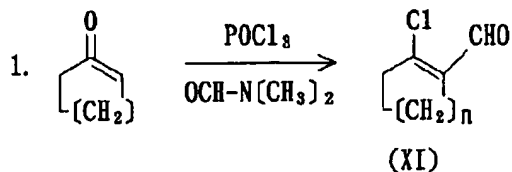
【0014】基R¹がヒドロキシルでない基は、もし適当であるならば酸または塩基によって開裂してR¹=ヒドロキシルである基を形成することができる。好適な酸はH₂SO₄またはHClのような鉱酸である。好適な塩基はNaOHまたはKOHのようなアルカリ金属の水酸化物である。n=1であり、R¹がエトキシを示しそしてR²がベンジルを示す式 (VIII) の化合物を製造することが好適である。ベンジル基を開裂する接触水素添加によって、この化合物をn=1であり、R¹がエトキシを示しそしてR²が水素を示す式 (IX) または (X) の化合物に変換することができる。

【0015】本発明による方法は、安価な商業的に入手できる出発物質 (例えばシクロペンタノンおよびN-ベンジルグリシンエチルエステル) を使用して良好な収率で反応工程の数を4に減少することを可能にする。好適な実施態様は反応スキームII (R¹=OH、R²=H、n=1、2、3) に示される。

【0016】

【化11】

反応スキームII



【0017】もし R^1 および R^2 が前述した意義を有する式(II)のグリシン誘導体を第2の反応工程に使用する場合は、式(VIII)の化合物が得られそしてこのものを接触的に水素添加して式(IX)およびその鏡像体(X)の化合物を与えることができる。

【0018】本発明による好適な方法においては、非常に良好な収率で非常に容易に得ることのできる文献〔Chem. Ber. 2743頁（1960年）〕既知の $n = 1, 2$ またはである式 (XI) の化合物を、式 (II) のグリシン誘導体と反応せしめる。反応は、N-ベンジルグリシンエチルエステルを使用して特に好適に実施される。反応は、 $0 \sim 160^{\circ}\text{C}$ の間好適には $20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ の間の温度範囲で例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、N-エチルモルホリンなどのような有機塩基の存在下において相当量の式 (II) および (XI) の化合物を反応させるような方法で溶剤なしに実施することができる。塩基は、等モル量でまたは化学量論的な量より過剰な量または少ない量で使用する。有機塩基は、また、相当する過剰の化合物

(II) によって置換することもできる。前述した反応は、溶剤なしにまたは0℃と溶剤の沸点との間の温度範囲で極性または非極性有機溶剤中で実施することができる。トルエンまたはベンゼンが特に有利であることが判った。還流温度において、形成した反応水をこれらの溶剤とともに随伴除去することができる。反応水は、また、例えば MgSO_4 、分子ふるいなどのような他の水-結合剤で除去することもできる。もし適当であるならば反応溶剤の蒸発後に、反応混合物を例えばヘキサン、

△ 石油エーテルなどのような非極性の非プロトン性溶剤で抽出し、ピロール誘導体を比較的純粋な状態で得る。このものは、この純度の状態で次の反応に使用することができる。もし更に精製が必要である場合は、それを有機溶剤を使用してシリカゲルまたは酸化アルミニウム上で濾過することができる。この式 (VIII) のピロール誘導体を有機溶剤中好適には例えばエタノールまたはメタノールのようなアルコール中において接触的に水素添加せしめて一般式 (IX) の化合物およびその鏡像体 (X) を得る。水素添加は、室温または 100°C までの上昇した温度で普通の条件または加圧下で実施することができる。 $20\sim 60^{\circ}\text{C}$ の間の温度および $1\sim 100$ バールの間の圧力が好適である。適当な触媒は、ラネーニッケルまたは例えばパラジウム、白金またはロジウムのような貴金属触媒である。パラジウム付炭素が特に有利であることが判った。水素添加は無機または有機酸の存在下において実施することができる。硫酸の添加は、特に有利であることが判った。もし R^2 がベンジルのような水素添加によって除去できる基である式 (VIII) の化合物を水素添加反応に使用する場合は、 $\text{R}^2=\text{水素}$ である一般式 (I) の化合物が形成される。

【0019】本発明による方法において、特別な重点は前述した条件下においてジアステレオ選択的にシス、エンド生成物を与える水素添加反応の選択性にある。以下の例は本発明を説明するために示すものであるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0020】例1

エチル 1-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロシク

ロペンタ〔b〕ピロールー２－カルボキシレート
 ２－クロロ－１－ホルミルシクロペンター１－エン 4
 6, 7 g (0.358モル)をトルエン400mlに溶解す
 る。N－ベンジルグリシンエチルエステル 138 g
 (0.716モル)を加える。混合物を1時間還流し、
 反応水を水分離器を経て分離する。冷却後、形成した沈
 殿を吸引濾去しそしてトルエン溶液を水で洗浄し、乾燥
 しそして濃縮する。残留物をエタノール300mlにと
 り、2N塩酸600mlを加えそして混合物を石油エーテ
 ル3回抽出する。石油エーテル相をエタノール/2N塩
 酸(1:2)2×175mlそして次に飽和NaHCO₃
 溶液で洗浄し、有機相をMgSO₄上で乾燥し、活性炭
 とともに攪拌しそして吸引濾過しそして濾液を真空蒸発
 する。収量: 油53.1g。

¹H-NMR(CDCl₃, 60MHz): =1.26(t;CH₃), 2.2~2.8(m, 6
 H, 3CH₂), 4.18(q;O-CH₂), 5.48(s;N-CH₂), 6.78(s;ピ
 ロールーH), 6.9~7.5(m;C₆H₅)

【0021】例2

エチル1－ベンジル－1, 4, 5, 6－テトラヒドロシク
 ロペンタ〔b〕ピロールー２－カルボキシレート
 ２－クロロ－１－ホルミルシクロペンター１－エン 2
 5 g (0.191モル)を、室温でN－ベンジルグリシ
 ンエチルエステル 73.9 g (0.382モル)を加え
 そして次に混合物を110℃に加熱する。例1に記載し
 たように処理を実施する。

【0022】例3

エチルシス, エンドー２－アザビシクロ〔3.3.0〕オ
 クタン－３－カルボキシレート
 エチル1－ベンジル－1, 4, 5, 6－テトラヒドロシク
 ロペンタ〔b〕ピロールー２－カルボキシレート 53.
 1 gをエタノール450mlに溶解しそしてPd/C (1
 0%) 5 gおよび濃硫酸10.5ml (19.3 g)をこの

溶液に加える。次に、混合物を100パールの水素圧力
 下30℃で24時間水素添加する。触媒を吸引濾過した
 後、溶液を真空濃縮して¹/₂容量となしそして2N水酸
 化ナトリウム溶液でpH7にする。ロータペーパー(Rotav
 apor)^R上で濃縮した後、残留物を2N塩酸にとりそし
 て水溶液を塩化メチレンで洗浄する。次にこの溶液をK
 2CO₃で塩基性となし、NaClで飽和しそして塩化メ
 チレンで抽出する。MgSO₄上で乾燥しそして活性炭
 で処理した後、抽出液を真空濃縮する。収量: 28 g。
¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz): 1.25(t;3H), 1.32~1.70(m;7
 H), 1.32(ブロード s;NH), 2.27~2.39(m;1H), 2.50~
 2.66(m;1H), 3.59(dd, J₁=6Hz, J₂=10Hz;C₃-H), 3.63(m;
 C₁-H), 4.17(q;OCH₂)

【0023】例4

エチル2－メチル－シス, エンドー２－アザビシクロ
 〔3.3.0〕オクタン－３－カルボキシレート
 エチル1－メチル－1, 4, 5, 6－テトラヒドロシク
 ロペンタ〔b〕ピロールー２－カルボキシレート〔ハウ
 トマン等: J. Prakt. Chem. 314巻 353頁(1972年)を参
 照されたい] 1.0 gを無水アルコール50mlに溶解し
 そして濃硫酸1.6mlで処理する。ロジウム付炭素(5
 %) 200mgを加えそして混合物を30℃および10パ
 ールの水素圧力下で24時間水素添加する。触媒を吸引
 濾過した後、飽和K₂CO₃溶液8.3 gを加える。溶液
 を塩化メチレンで抽出しそして抽出液をMgSO₄上で
 乾燥しそして濃縮する。収量: 油1.0 g (理論値の9
 7%)。このものは、270MHzにおける¹H-NM
 Rによって純粋(シス, エンド配置)である。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz): 1.26(t;CH₃), 1.30~1.81(m;7
 H), 2.17~2.31(m;C₄-Hs 2.30, -N-CH₃と重複), 2.44~
 2.60(m;1H), 2.78(dd, J₁=6Hz, J₂=8Hz, C₁-H), 2.92(dd, J
₁=6Hz, J₂=12Hz, C₃-H), 4.17(q;OCH₂)

フロントページの続き

(72)発明者 ヴインフリート・ヘルツシュ
 ドイツ連邦共和国デー6233ケルクハイム
 /タウヌス, アム・グリューネンバウム12